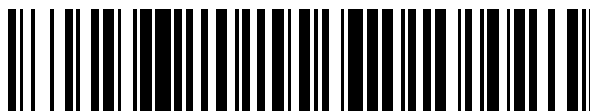


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 549**

51 Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01)

C07C 213/02 (2006.01)

C07C 213/10 (2006.01)

C07D 311/20 (2006.01)

C07C 215/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2011 E 11724778 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2580203**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il-metanol y (R)-feso-deacilo**

30 Prioridad:

10.06.2010 IT MI20101047

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.11.2014

73 Titular/es:

**CHEMI SPA (100.0%)
Via Dei Lavoratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CIAMBECCHINI, UMBERTO;
TURCHETTA, STEFANO;
DE FERRA, LORENZO y
ZENONI, MAURIZIO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 522 549 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

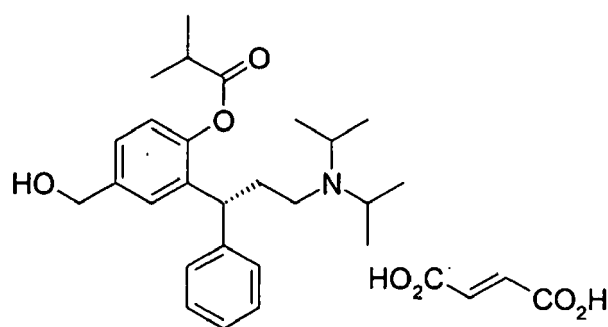
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il-metanol y (R)-feso-deacilo

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado y ventajoso industrialmente para la preparación de los productos intermedios 2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il-metanol, también denominado "feso-cromenilo" y (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol, también denominado "(R)-feso-deacilo", que a su vez se usan en la síntesis de la fesoterodina y en particular del fumarato de fesoterodina. Este procedimiento utiliza reactivos que no son tóxicos y son manejables a nivel industrial y permite obtener una forma cristalina estable y no higroscópica nueva del producto intermedio clave "(R)-feso-deacilo", denominado forma B.

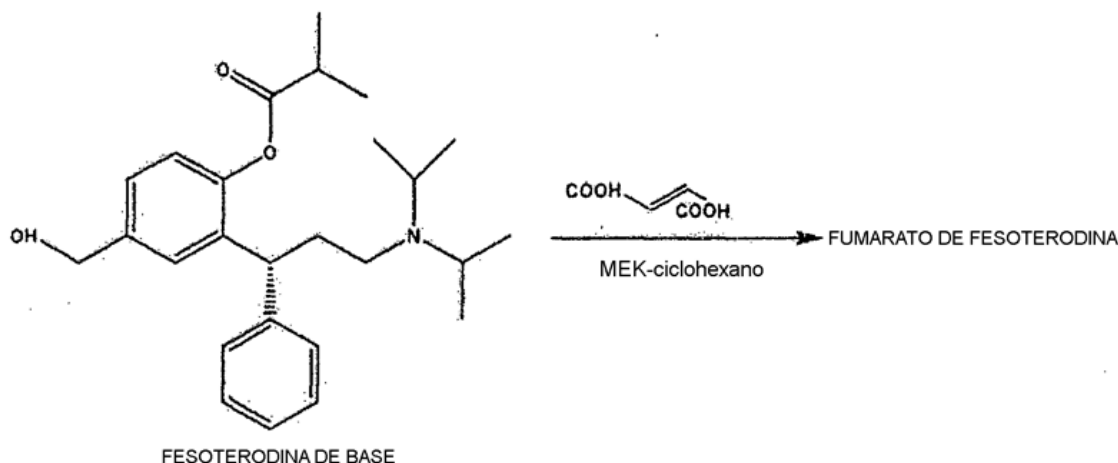
Estado de la técnica

- 10 Fumarato de fesoterodina es la denominación común internacional (DCI) del principio activo hidrogenofumarato de isobutirato de 2-[(R)-3-diisopropilammonio-(1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)]fenilo, cuya fórmula estructural se indica a continuación.

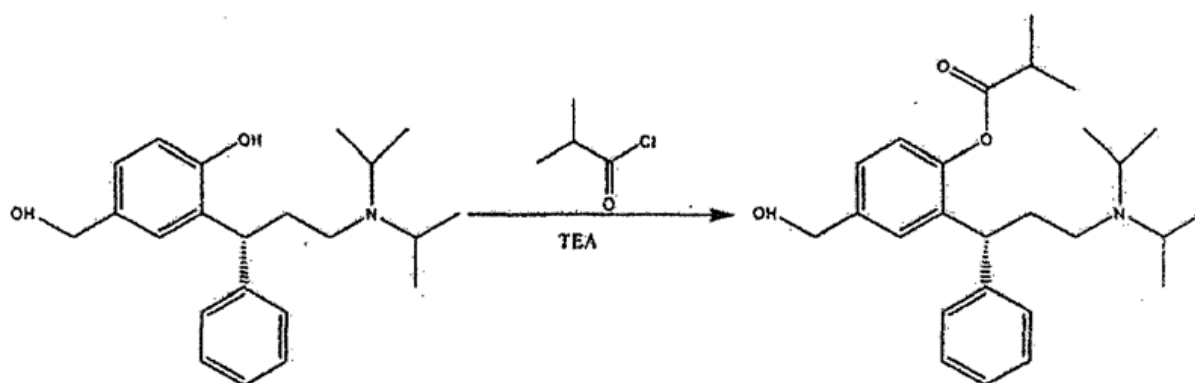


- 15 El fumarato de fesoterodina se aprobó en Europa y en los EE.UU. para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva con el nombre comercial de TOVIAZ®.

Se describió el fumarato de fesoterodina por primera vez en el documento US6858650, que da a conocer la preparación del principio activo a través de la salificación de fesoterodina con ácido fumárico, según el esquema indicado a continuación.



- 20 A su vez, la preparación de fesoterodina (también denominada fesoterodina de base) se describe en el documento US6713464, donde se prepara partiendo del precursor desacetilado (R)-feso-deacilo, según el esquema indicado a continuación.



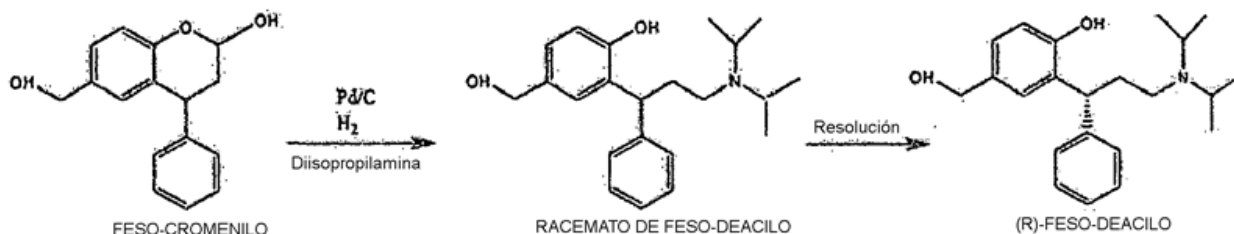
(R)-FESO-DEACILO

FESOTERODINA DE BASE

(R)-Feso-deacilo constituye un producto intermedio clave para la preparación de fumarato de fesoterodina.

5 La preparación del (R)-feso-deacilo se describe por primera vez en el documento US5559269. En esta patente, se prepara a partir de para-bromofenol; el procedimiento de síntesis relativo consiste en numerosas etapas. Además, utiliza reactivos que son difíciles de usar a nivel industrial tales como hidruro de aluminio y litio y reactivos de Grignard.

10 La preparación de (R)-feso-deacilo puede realizarse según la descripción dada a conocer en el documento US6809214. Pero también en este caso, la síntesis revela desventajas debido a las utilidades que son difíciles de implementar a nivel industrial tales como DIBAL, hidruro de aluminio y litio y agentes redisolventes caros tales como cinconidina. Siguiendo el ejemplo de las síntesis conocidas en la técnica, puede observarse que la síntesis breve para la preparación de (R)-feso-deacilo también podría proporcionarse partiendo de 2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il-metanol, también denominado "feso-cromenilo", descrito en el esquema indicado a continuación.



15 En la bibliografía, diversos métodos usados para obtener productos intermedios relacionados con feso-cromenilo que merece la pena mencionar incluyen el artículo de Jurd que da a conocer la reacción entre fenoles, cinamaldehído y morfolina para preparar 2-morfolinil-4-fenilbenzopiranos (Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 28 (4), páginas 983-986 (1991)).

20 Siguiendo tal bibliografía de referencia, el documento WO2007138440 describe la preparación de fesoterodina usando (2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)metanol. Tal síntesis, con respecto a lo que se conoce en la técnica anterior, es aparentemente ventajosa porque requiere pocas etapas y el uso de reactivos comunes. Sin embargo, el rendimiento indicado en el documento WO2007138440 para (R)-feso-deacilo asciende al 12%. Tal rendimiento no es satisfactorio en lo que se refiere a la aplicación industrial, y se debe esencialmente al bajo rendimiento del paso con respecto a la preparación del derivado de feso-cromenilo, que es equivalente al 53,4%.

25 El documento WO2007/138440 da a conocer la conversión de 4-hidroximetil-fenol en (2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)metanol pasando a través de 3,4-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-4-fenil-(2H)-1-benzopirano-6-metanol.

El documento WO2010/018484 da a conocer además la conversión de 4-hidroximetil-fenol y cinamaldehído en (2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)metanol.

30 La preparación del 4-hidroximetil-fenol monoprotegido se da a conocer en Tetrahedron Letters, vol. 1. 28, n.º 37, páginas 4307-4310, 1987.

El documento US6858650 da a conocer compuestos altamente puros, cristalinos, estables de 3,3-difenilpropilaminas en forma de sus sales.

El documento EP0957073 enseña un procedimiento para la monoprotección selectiva de 2-[3-(diisopropilamino)-1-

fenilpropil]-4-(hidroximetil)-fenol.

Por tanto, todavía surge la necesidad de proporcionar un método eficaz, que pueda utilizar reactivos que pueden usarse a nivel industrial para la síntesis de (R)-feso-deacilo.

Breve descripción de los dibujos

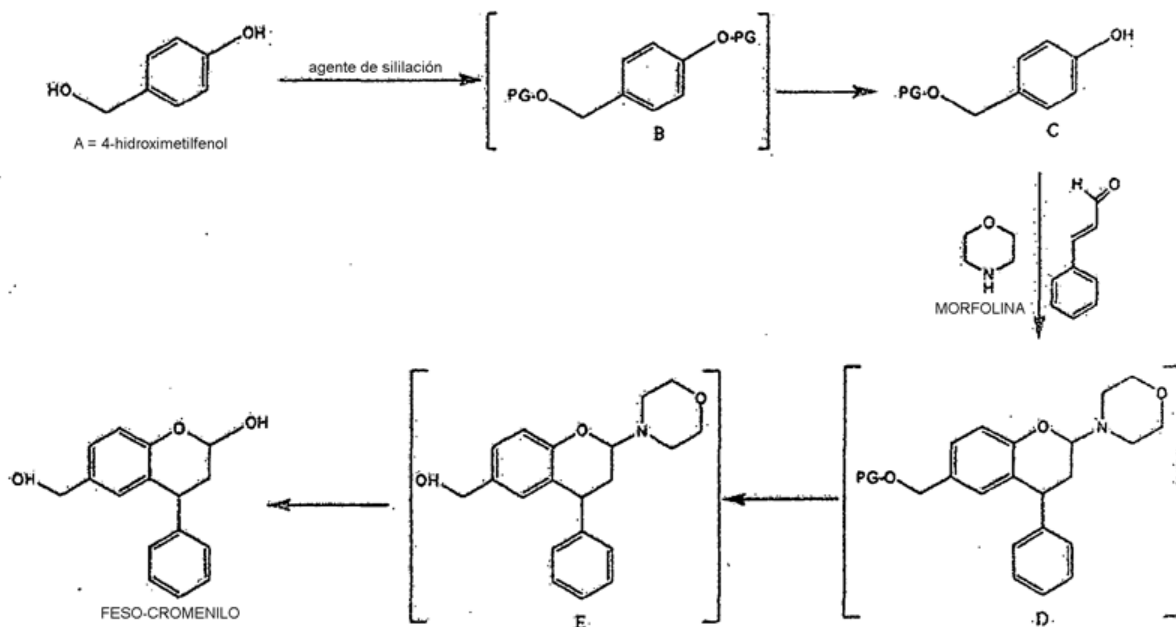
- 5 Figura 1: PXRD de la forma cristalina A del (R)-feso-deacilo.
- Figura 2: DSC de la forma cristalina A del (R)-feso-deacilo.
- Figura 3: TGA de la forma cristalina A del (R)-feso-deacilo.
- Figura 4: FT-IR de la forma cristalina A del (R)-feso-deacilo.
- Figura 5: PXRD de la forma cristalina B de (R)-feso-deacilo.
- 10 Figura 6: DSC de la forma cristalina B de (R)-feso-deacilo.
- Figura 7: TGA de la forma cristalina B de (R)-feso-deacilo.
- Figura 8: FT-IR de la forma cristalina B de (R)-feso-deacilo.

Descripción

15 Ahora, se ha descubierto sorprendentemente un nuevo procedimiento para la preparación de feso-cromenilo, en algunas etapas y usando reactivos manejables a nivel industrial.

Con el objetivo de mejorar la síntesis descrita en el documento WO2007138440, en particular con respecto a la etapa de síntesis a partir de 4-hidroximetilfenol para dar iso-cromenilo, se descubrió sorprendentemente que proteger el grupo metileno del 4-hidroximetilfenol con un grupo sililado y someter tal producto a la reacción con cinamaldehído y morfolina permite obtener (2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)metanol, es decir, feso-cromenilo, con rendimientos que exceden el 60%.

Se indica una descripción esquemática de este nuevo método de síntesis en el esquema a continuación.



25 Los grupos protectores sililados de los hidroxilos, es decir, los silil éteres, al igual que los métodos de desprotección correspondientes, se conocen bien en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en Green *et al.* Protective groups in organic synthesis, 3ª edición, páginas 113-148, Wiley Interscience, 1999. Con respecto a la presente invención, el término “agente de sililación” se usa por tanto para indicar cualquier reactivo que pueda formar un silil éter con las funciones hidroxilo del p-hidroximetilfenol. Ejemplos de agentes de sililación son:

- $R_1R_2R_3SiX$ en el que R_1 , R_2 y R_3 son grupos iguales o diferentes entre sí y representan alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado o residuos arilo sustituidos de manera diversa y X es un halógeno o un grupo sulfonato tal como metanosulfonato o trifluorometanosulfonato; ejemplos preferidos son clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano, cloruro de t-

butil-dimetil-sililo, cloruro de t-butil-difenil-sililo, triflato de trimetilsililo.

• $\text{CY}_3\text{CO}(\text{Me}_3\text{Si})=\text{NH}(\text{Me}_3\text{Si})$ representa reactivos en los que Y puede ser hidrógeno o halógenos, tales como bis-trimetilsililacetamida y bis-trimetilsilil-trifluoroacetamida.

• $(\text{Me}_3\text{SiNH})_2\text{C}=\text{O}$, es decir la bis-trimetilsililurea.

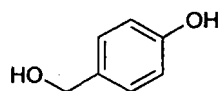
- 5 Los agentes de sililación particularmente preferidos con respecto a la presente invención son cloruro de trimetilsililo y cloruro de t-butildimetilsililo.

El término PG se usa para indicar un grupo protector sililado obtenido tras la reacción del p-hidroximetilfenol con un agente de sililación y, en particular, con uno de los agentes de sililación descritos anteriormente. Por ejemplo, usando un compuesto del tipo de $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{SiX}$ como agente de sililación, el grupo PG derivado del mismo es $-\text{SiR}_1\text{R}_2\text{R}_3$.

10

La expresión "una sola etapa" se usa para indicar una serie de reacciones consecutivas en las que no se aíslan los diferentes productos intermedios.

El 4-hidroximetilfenol de fórmula (A), disponible en el mercado,

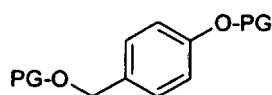


(A)

- 15 se hace reaccionar con un agente de sililación. En una realización preferida de la presente invención, el agente de sililación se hace reaccionar en presencia de una base. Dicha base es preferiblemente una base orgánica, incluso más preferiblemente una amina, tal como trietilamina, dimetilaminopiridina, imidazol y/o diisopropiletilamina. La razón molar de agente de sililación:4-hidroximetilfenol está comprendida entre 2 y 3 equivalentes, preferiblemente entre 2 y 2,5 equivalentes.

- 20 El disolvente es preferiblemente un disolvente apolar, incluso más preferiblemente diclorometano; la reacción se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiental, incluso más preferiblemente entre 0°C y 10°C.

Esto permite obtener el producto intermedio bis-sililado de fórmula (B),



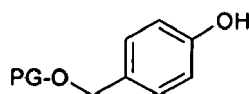
(B)

- 25 que preferiblemente no se aísla.

El producto intermedio bis-sililado de fórmula (B) se desprotona por tanto selectivamente en el hidroxilo fenólico. Tal desprotección se produce, preferiblemente, haciendo reaccionar el producto intermedio bis-sililado de fórmula (B) con una sal de metales alcalinos, incluso más preferiblemente acetato de litio o carbonato de cesio.

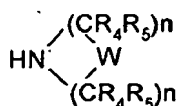
- 30 El disolvente es preferiblemente un disolvente polar aprótico, opcionalmente mezclado con agua, incluso más preferiblemente dimetilformamida; la reacción se realiza preferiblemente a temperatura ambiental, incluso más preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20 y 30°C, incluso más preferiblemente a aproximadamente 25°C.

Por tanto se permite obtener el derivado monosililado de fórmula (C)



(C)

- 35 El derivado monosililado de fórmula (C) así obtenido se somete a reacción con trans-cinamaldehído y una amina cíclica secundaria de fórmula (F)



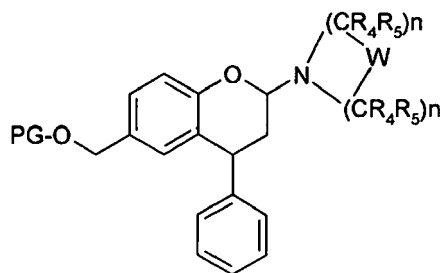
(F)

en la que

- R_4 y R_5 iguales o diferentes entre sí son hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 o arilo y n varía entre 1 y 4;

- W es $(CH_2)_m$ variando m entre 0 y 1, NR_6 (siendo R_6 = alquilo C_1 - C_6 o arilo), O o S,

5 para obtener el compuesto de adición-condensación de fórmula (D),



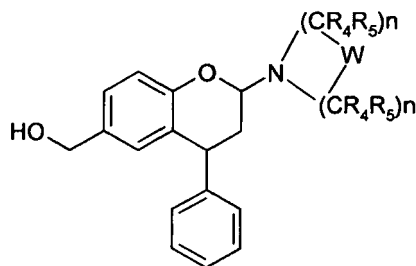
(D)

Según una realización preferida, R_4 y R_5 son ambos H, n es 2 y W es O.

10 Ejemplos de amina secundarias cíclicas preferidas son morfolina, N-metil-piperazina, N-bencil-piperazina, pirrolidina, piperazina y similares, preferiblemente es morfolina. La razón molar de amina secundaria:derivado monosililado de fórmula (C) está comprendida entre 2 y 3 equivalentes, preferiblemente entre 2,5 y 3 equivalentes.

El disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico apolar, incluso más preferiblemente tolueno; la reacción se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida entre 70°C y la temperatura de reflujo del disolvente, incluso más preferiblemente entre 90°C y 110°C.

15 El compuesto de fórmula (D) se convierte entonces, eliminando el grupo protector sililado en el compuesto de fórmula (E)



(E)

que, a su vez se transforma en el compuesto de feso-cromenilo deseado a través de hidrólisis, preferiblemente en un entorno ácido.

20 La eliminación del grupo protector sililado puede producirse simultáneamente con la hidrólisis de la parte de amina, en el caso en el que el grupo protector sililado es lábil en condiciones acuosas de ácido diluido (por ejemplo cuando el grupo protector sililado es Me_3Si) en el que se lleva a cabo la hidrólisis del compuesto (E).

25 Alternativamente, la eliminación del grupo protector sililado se produce mediante reacción con ión fluoruro, preferiblemente con fluoruro de tetrabutilamonio. El disolvente es preferiblemente una mezcla de hidrocarburo alifático o aromático y un éter, incluso más preferiblemente una mezcla de tolueno-THF; la reacción se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida entre temperatura ambiental y la temperatura de reflujo, incluso más preferiblemente entre 30°C y 60°C.

La hidrólisis del compuesto de fórmula (E) se realiza mezclando la mezcla de reacción con una disolución acuosa que tiene un pH por debajo de 1. Según un aspecto de la invención, se usan de 5 a 100 volúmenes de disolución acuosa por volumen de mezcla de reacción, preferiblemente 10 volúmenes. Según un aspecto adicional de la

invención, tal pH se obtiene usando ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares. Según un aspecto particularmente preferido de la invención, dicha disolución acuosa es una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5%.

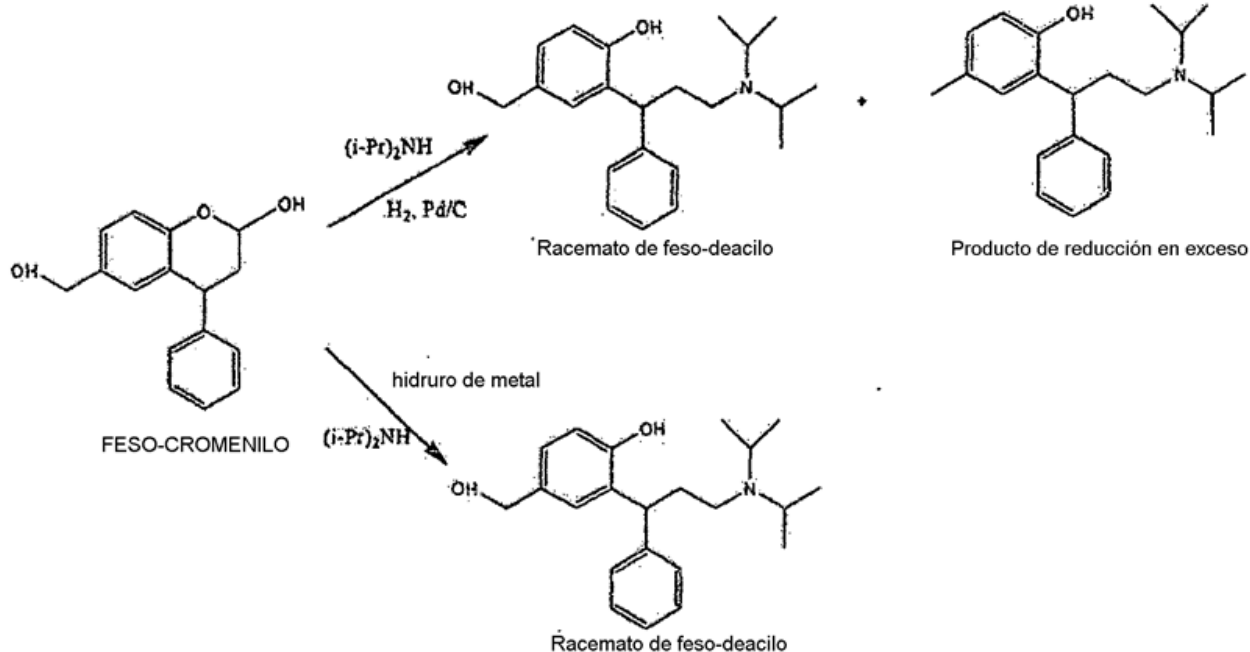
5 En una realización preferida de la presente invención, los productos intermedios de fórmula (B), (D) y/o (E) no se aíslan.

Un objeto adicional de la presente invención es un nuevo procedimiento para la preparación del (R)-feso-deacilo, partiendo de feso-cromenilo.

Puede usarse cualquier método conocido por un experto en la técnica para convertir feso-cromenilo en (R)-feso-deacilo, tal como por ejemplo los métodos descritos en el documento WO2007138440.

10 Sin embargo, se observó que en el paso de síntesis del producto intermedio de feso-cromenilo al racemato de feso-deacilo que utiliza diisopropilamina en presencia de hidrógeno y catalizador, se generan también cantidades considerables del producto de reducción del CH₂OH.

15 En el estudio de optimización de este paso de síntesis, se descubrió inesperadamente que la transformación de feso-cromenilo en el racemato de feso-deacilo puede realizarse convenientemente a través de aminación reductora de feso-cromenilo con diisopropilamina y un hidruro de metal, preferiblemente borohidruro de sodio, sin la formación de los subproductos de reducción en exceso del hidroxilo primario, tal como se describe en el esquema indicado a continuación.



20 En una realización preferida de la presente invención, se disuelve feso-cromenilo en un disolvente orgánico apolar, tal como por ejemplo tolueno, diclorometano o acetato de etilo; según un aspecto particularmente preferido de la invención, se disuelve feso-cromenilo en tolueno. Se añade diisopropilamina a la disolución de feso-cromenilo. La razón molar de diisopropilamina:feso-cromenilo está comprendida preferiblemente entre 2 y 4 equivalentes, incluso más preferiblemente se hacen reaccionar 3 equivalentes de diisopropilamina con respecto a feso-cromenilo. La disolución se lleva a reflujo, eliminando el agua que se forma en la reacción a través de destilación azeotrópica.

25 Se enfría la mezcla de reacción hasta una temperatura comprendida preferiblemente entre 0 y 10°C, incluso más preferiblemente entre 0 y 5°C, y se añade un hidruro de metal, preferiblemente en disolución alcohólica, tal como por ejemplo borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio o cianoborohidruro de sodio, preferiblemente borohidruro de sodio. Ejemplos de alcoholes que van a usarse para disolver los hidruros son alcoholes alifáticos C₁-C₆ tales como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, isobutanol y similares. Se prefiere particularmente metanol. Según un aspecto de la invención, la razón molar de hidruro de metal:feso-cromenilo está comprendida entre 1 y 2 equivalentes, preferiblemente entre 1 y 1,5 equivalentes.

30 La transformación de racemato de feso-deacilo en (R)-feso-deacilo puede realizarse a través de cualquiera de los métodos descritos por la bibliografía, por ejemplo tal como se da a conocer por el documento WO2007138440, usando ácido (R)-acetoximandélico como agente redisolvente.

(R)-feso-deacilo es un producto intermedio útil para la preparación de fesoterodina, en particular fumarato de fesoterodina.

Por tanto, un aspecto adicional de la presente invención es el uso del (R)-feso-deacilo obtenido a través del procedimiento de la presente invención en la preparación de fesoterodina, en particular del fumarato de fesoterodina.

- 5 Cuando se aplica el método descrito en el documento WO2007138440, se descubrió que el (R)-feso-deacilo cristalizado mediante tolueno, en el presente documento denominado forma A, contiene sin embargo cantidades de tolueno que superan 1300 ppm, que no pueden eliminarse incluso tras secado extenso.

Además, se descubrió inesperadamente que recristalizando (R)-feso-deacilo (preferiblemente la forma A mencionada anteriormente) en ciclohexano y acetona, se obtiene un producto con una forma cristalina diferente, denominada forma B, que ya no contiene cantidades medibles de tolueno y cantidades por debajo de 800 ppm de acetona y ciclohexano.

En un aspecto preferido descrito en el presente documento, se disuelve (R)-feso-deacilo en una mezcla de al menos dos disolventes, uno de los cuales es al menos un disolvente orgánico polar aprótico, preferiblemente una cetona alifática, más preferiblemente acetona, metiletil cetona, metilisobutil cetona, incluso más preferiblemente acetona; y al menos otro disolvente es un disolvente orgánico apolar, preferiblemente un hidrocarburo alifático, más preferiblemente pentano, hexano, ciclohexano, heptano, incluso más preferiblemente ciclohexano. En un aspecto preferido descrito en el presente documento, se usa una mezcla de ciclohexano y acetona, preferiblemente se usan de 10 a 30 volúmenes de ciclohexano por volumen de acetona, incluso más preferiblemente se usan 25 volúmenes de ciclohexano por volumen de acetona. Según un aspecto descrito, se usan de 1 a 20 volúmenes de dicha mezcla de disolventes por mol de (R)-feso-deacilo, incluso más preferiblemente desde 3 hasta 8.

Según un aspecto adicional descrito en el presente documento, la mezcla de los disolventes mencionados anteriormente que contiene (R)-feso-deacilo se lleva a una temperatura comprendida entre temperatura ambiental y la temperatura de reflujo de la mezcla de los disolventes. Preferiblemente, la mezcla se lleva hasta una temperatura comprendida entre 30°C y 70°C, incluso más preferiblemente entre 45°C y 65°C.

- 25 La mezcla de reacción se enfría por tanto hasta una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiental, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 15 y 25°C, incluso más preferiblemente hasta aproximadamente 20°C. El sólido así obtenido se separa de la mezcla de reacción por medio de filtración y se seca, preferiblemente a vacío.

El (R)-feso-deacilo en forma cristalina A se caracteriza por un perfil de difractograma de rayos X de polvo (PXRD) tal como se indica en la figura 1, y/o por un perfil de DSC tal como se indica en la figura 2, y/o por un perfil de TGA tal como se indica en la figura 3 y/o por un perfil de FT-IR (ATR) tal como se indica en la figura 4. Los picos característicos que distinguen los gráficos de PXRD, DSC y FT-IR (ATR) mencionados anteriormente se indican a continuación.

35 (R)-feso-deacilo en forma cristalina A se caracteriza por el perfil de difractograma de rayos X de polvo (PXRD) indicado en la figura 1, cuyos picos característicos se observan en las posiciones 2 theta: 8,59; 10,93; 11,45; 12,47; 13,23; 14,77; 15,33; 16,62; 17,20; 18,20; 18,53; 19,14; 20,05; 20,55; 21,79; 21,43; 23,25; 24,12; 25,33; 26,12; 26,95; 28,00; 28,73; y 29,65 grados, con un margen de error de $\pm 0,1$ grado sobre el valor indicado para cada pico (2 theta).

Se indican en la siguiente tabla datos adicionales que caracterizan el difractograma de PXRD de tal forma cristalina.

Tabla 1

Pos. [°2Th.]	Altura [cm]	FWHM [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
8,5869	6045,19	0,2342	10,29769	72,38
10,9321	261,26	0,2007	8,09332	3,13
11,4451	354,75	0,1004	7,73169	4,25
12,4745	4655,53	0,2509	7,09587	55,74
13,2344	3220,22	0,2509	6,69009	38,56
14,7338	6453,38	0,1338	6,01250	77,27
14,8273	6360,30	0,1004	5,97480	76,16
15,3260	8290,90	0,2509	5,78149	99,27
16,5523	5924,43	0,1171	5,35579	70,94
16,6813	6170,05	0,1338	5,31468	73,88
17,2015	134,28	0,1171	5,15511	1,61
18,1541	7289,87	0,1171	4,88670	87,29
18,2813	8351,53	0,1171	4,85298	100,00
18,5359	2017,70	0,0836	4,78688	24,16
19,1375	4053,13	0,2676	4,63776	48,53
19,9940	2447,12	0,1506	4,44097	29,30
20,1621	1774,12	0,0836	4,40431	21,24

20,5004	1014,77	0,1004	4,33240	12,15
20,6585	614,07	0,0669	4,29960	7,35
21,4206	550,98	0,1338	4,14832	6,60
21,7908	1244,54	0,1673	4,07868	14,90
22,4291	2598,30	0,2342	3,96403	31,11
23,1911	719,45	0,1224	3,83230	8,61
23,2993	764,34	0,1004	3,81790	9,15
24,1224	3047,98	0,1506	3,68947	36,50
25,2421	2126,87	0,0816	3,52537	25,47
25,3306	3142,49	0,1020	3,51325	37,63
25,4266	2783,62	0,0836	3,50311	33,33
26,1288	591,79	0,0836	3,41053	7,09
26,9001	1475,75	0,1632	3,31172	17,67
27,0352	1503,64	0,1171	3,29820	18,00
27,9943	419,90	0,0836	3,18736	5,03
28,7394	231,23	0,2007	3,10639	2,77
29,5877	855,66	0,0816	3,01674	10,25
29,6861	1063,76	0,0836	3,00945	12,74
30,5418	875,58	0,0836	2,92705	10,48
31,6160	253,40	0,2007	2,83001	3,03
32,0402	178,37	0,1338	2,79351	2,14
32,4908	89,24	0,1338	2,75578	1,07
33,0380	287,60	0,1004	2,71139	3,44
33,4000	159,77	0,1673	2,68282	1,91
33,9139	525,87	0,0836	2,64333	6,30
34,2482	259,16	0,1338	2,61830	3,10
34,6296	93,97	0,1673	2,59033	1,13
35,5328	202,39	0,1673	2,52653	2,42
36,2790	504,80	0,1632	2,47421	6,04
36,3793	618,05	0,0836	2,46966	7,40
36,6830	445,64	0,1673	2,44991	5,34
37,6632	98,61	0,2342	2,38837	1,18
38,0691	81,04	0,1004	2,36383	0,97
38,9408	173,01	0,2342	2,31290	2,07
39,4481	98,19	0,2007	2,28432	1,18

(R)-feso-deacilo en forma cristalina A se caracteriza por el perfil de DSC indicado en figura 2. En tal gráfico se observa un pico exotérmico con un comienzo de pico a 100,61°C, pico a 103,17°C y diferencia de entalpía equivalente a 100,1 julios/g ($\Delta H = -100,1 \text{ J/g}$).

5 (R)-feso-deacilo en forma cristalina A se caracteriza por un perfil de FT-IR medido a través de la técnica de ATR (*Attenuated Total Reflection*) indicada en la figura 4, cuyos picos característicos se observan a las longitudes de onda: 3024,7; 2974,8; 2868,1; 1609,9; 1508,9; 1490,7; 1475,9; 1437,5; 1365,8; 1343,5; 1288,5; 1268,5; 1241,5; 1215,4; 1192,5; 1158,5; 1131,4; 1110,4; 1065,9; 1010,8; 949,0; 925,4; 868,8; 845,9; 830,0; 764,2; 744,7 cm^{-1} , con un margen de error de $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ sobre el valor indicado para cada pico.

10 (R)-feso-deacilo en forma cristalina B se caracteriza por un perfil de difractograma de rayos X de polvo (PXRD) tal como se indica en la figura 5, y/o por un perfil de DSC tal como se indica en la figura 6, y/o por un perfil de TGA tal como se indica en la figura 7 y/o por un perfil de FT-IR (ATR) tal como se indica en la figura 8. Los picos característicos que distinguen los gráficos de PXRD, DSC y FT-IR (ATR) mencionados anteriormente son los indicados a continuación.

15 (R)-feso-deacilo en forma cristalina B se caracteriza por el perfil de un perfil de difractograma de rayos X de polvo (PXRD) indicado en la figura 5, cuyos picos característicos se observan en las posiciones 2 theta: 7,52; 8,58; 11,20; 11,54; 12,36; 12,69; 13,16; 13,65; 14,77; 15,22; 16,26; 16,86; 17,67; 18,20; 18,95; 20,31; 21,10; 22,15; 22,85; 23,25. 24,07; 25,03; 25,68; 27,50 y 29,00 grados, con un margen de error de $\pm 0,1$ grados (2 theta) sobre el valor indicado para cada pico.

La siguiente tabla indica datos adicionales que caracterizan el difractograma de PXRD de tal forma cristalina.

20 Tabla 2

Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Altura [cm]	FWHM [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
7,5256	2991,41	0,1171	11,74746	22,08
8,5837	829,05	0,1171	10,30154	6,12
10,0749	531,56	0,1004	8,77993	3,92
11,1504	3071,97	0,0669	7,93533	22,67

11,2799	4071,21	0,1171	7,84454	30,05
11,5483	1976,25	0,1506	7,66284	14,58
12,3615	6574,96	0,2007	7,16052	48,52
12,6904	2439,96	0,1840	6,97566	18,01
13,1606	663,86	0,1338	6,72747	4,90
13,6524	6019,30	0,2509	6,48619	44,42
14,7729	901,21	0,2007	5,99666	6,65
15,1744	1377,60	0,1171	5,83888	10,17
15,2797	1215,08	0,0836	5,79888	8,97
16,2559	11831,64	0,2509	5,45279	87,32
16,8596	9107,75	0,2676	5,25887	67,21
17,6204	1694,42	0,1171	5,03348	12,50
17,7678	1776,67	0,0836	4,99205	13,11
18,1041	839,38	0,1171	4,90008	6,19
18,2716	1163,65	0,0669	4,85552	8,59
18,9534	13550,20	0,2676	4,68237	100,00
19,7374	274,28	0,1338	4,49813	2,02
20,3171	2415,27	0,2342	4,37107	17,82
21,0946	541,30	0,0836	4,21169	3,99
22,0518	4611,57	0,0836	4,03099	34,03
22,2174	4585,00	0,1506	4,00131	33,84
22,8084	1316,90	0,1428	3,89572	9,72
22,9192	1186,23	0,1020	3,88678	8,75
23,2147	1557,70	0,0816	3,82846	11,50
23,3277	2132,34	0,1428	3,81017	15,74
24,0683	2551,37	0,2856	3,69457	18,83
25,0288	961,46	0,1020	3,55492	7,10
25,6830	3458,75	0,3264	3,46584	25,53
26,0396	670,92	0,1020	3,41917	4,95
27,0419	206,02	0,2856	3,29469	1,52
27,5024	1805,03	0,2856	3,24055	13,32
27,9749	147,23	0,2040	3,18688	1,09
28,9534	558,46	0,1020	3,08137	4,12
29,0715	890,73	0,1020	3,06912	6,57
29,7388	621,51	0,1020	3,00175	4,59
29,8784	886,79	0,1428	2,98804	6,54
30,4401	1006,03	0,0816	2,93417	7,42
30,7267	1178,88	0,1428	2,90746	8,70
31,2587	389,43	0,2448	2,85918	2,87
32,4825	1037,63	0,1020	2,75419	7,66
32,5712	1382,88	0,1428	2,74690	10,21
32,8853	656,97	0,1020	2,72137	4,85
34,5389	190,49	0,2448	2,59477	1,41
34,9916	232,80	0,2448	2,56223	1,72
35,4084	536,90	0,0612	2,53302	3,96
36,0645	185,47	0,2040	2,48843	1,37
36,4259	386,54	0,2448	2,46457	2,85
36,8330	223,25	0,2448	2,43826	1,65
37,3093	92,77	0,2448	2,40821	0,68
37,9709	239,53	0,1224	2,36776	1,77
38,4066	349,87	0,1836	2,34189	2,58
38,7327	333,94	0,2040	2,32293	2,46
39,6616	77,38	0,2040	2,27064	0,57

(R)-feso-deacilo en forma cristalina B se caracteriza por el perfil de DSC indicado en la figura 6. En tal gráfico se observa un pico exotérmico con un comienzo de pico a 102,23°C, pico a 105,00°C y diferencia de entalpía equivalente a 97,7 julios/g ($\Delta H = -97,7$ J/g).

5 (R)-feso-deacilo en forma cristalina B se caracteriza por un perfil de FT-IR medido por medio de la técnica de ATR (*Attenuated Total Reflection*) indicada en la figura 8, cuyos picos característicos se observan a las longitudes de onda: 3023,8; 2974,1; 2868,3; 1613,7; 1512,1; 1494,1; 1446,2; 1389,5; 1365,6; 1336,1; 1316,4; 1277,9; 1243,9; 1215,1; 1192,9; 1160,0; 1136,6; 1110,9; 1055,1; 1026,8; 916,2; 888,8; 843,8; 820,9; 771,1; 744,5 cm^{-1} , con un margen de error de ± 1 cm^{-1} sobre el valor indicado para cada pico.

10 Los siguientes ejemplos se usan para ilustrar en detalle el método objeto de la presente solicitud y no constituyen una restricción de la misma en modo alguno.

EJEMPLO 1Preparación de 4-trimetilsililoximetil-fenol

Se añaden 300 ml de diclorometano seguido por 60 g de trietilamina a 30 g de 4-hidroximetil-fenol introducido en un matraz de 500 ml mantenido bajo una atmósfera de hidrógeno. Se lleva la temperatura de la disolución obtenida hasta 10°C y se añaden a la misma 64 g de cloruro de trimetilsililo en aproximadamente una hora, manteniendo la temperatura a 10°C. Por tanto, se deja que la temperatura se eleve espontáneamente hasta 25°C, manteniendo tales condiciones durante una hora. Entonces, se controla la reacción del sustrato con CCF. Tras determinar la desaparición del producto inicial, se añaden 200 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl y se agita vigorosamente el sistema de dos fases durante 10' y entonces se decantan las dos fases. Se lava la fase orgánica inferior con dos porciones de 200 ml de agua desionizada y entonces se concentra hasta dar un residuo, obteniendo un aceite amarillo. Se recupera tal residuo usando 500 ml de DMF en un matraz de 2 litros y se añade una disolución constituida por 3 g de acetato de litio en 60 ml de agua a la disolución obtenida. Se mantiene la mezcla a 25°C durante una hora, entonces se controla la eliminación del grupo trimetilsililo en el hidroxilo fenólico con CCF. Entonces, se añaden 650 ml de una disolución de NaCl saturada y 455 ml de tolueno a la mezcla de reacción y se agita vigorosamente la mezcla durante 10', entonces se deja que las dos fases se decanten. Se lava entonces la fase orgánica superior con dos porciones de 650 ml de agua desionizada y se concentra a vacío, obteniendo 33 g del producto deseado (rendimiento del 70%).

EJEMPLO 2Preparación de 4-t-butil-dimetilsililoximetil-fenol

Se introducen 12 g de 4-hidroximetil-fenol, 180 ml de diclorometano y 14 g de imidazol en un matraz de 250 ml. Se enfría la mezcla hasta 0°C y se añade a la misma una disolución constituida por 32 g de cloruro de t-butil-dimetilsililo en 30 ml de diclorometano en aproximadamente una hora. Tras añadirla se deja que se recupere a temperatura ambiental y se mantienen tales condiciones durante dos horas. Por tanto, se verifica la desaparición del producto inicial con CCF; si es positiva, se añaden 200 ml de una disolución saturada de NaCl, se agita vigorosamente la mezcla durante 10', entonces se deja que las dos fases se decanten; se lava la fase orgánica inferior usando 200 ml de la disolución saturada de NaCl y 200 ml de agua desionizada, entonces se concentra a vacío a 40°C para obtener 34,1 g de un aceite amarillo pálido. Se añaden a tal residuo 340 ml de DMF y 34 ml de agua desionizada seguido por 15,3 g de carbonato de cesio. Se agita la mezcla durante dos horas a 25°C, entonces se diluye con 100 ml de agua desionizada y 170 ml de disolución saturada de NaCl y se extrae la mezcla usando 205 ml de tolueno. Se lava la fase orgánica usando 100 ml de disolución saturada de NaCl y dos porciones de 135 ml de agua desionizada, entonces se evapora hasta dar un residuo obteniendo 22 g de un aceite constituido por el producto deseado (rendimiento del 94%).

EJEMPLO 3Preparación de feso-cromenilo a partir de 4-trimetilsililoximetil-fenol

Se introducen 8,5 g de 4-trimetilsililoximetil-fenol en un matraz de 250 ml seguido por 100 ml de tolueno y 9,4 g de morfolina. Se calienta la mezcla hasta 100°C y se añaden 7,1 g de trans-cinamaldehído a tal temperatura. Se mantiene la mezcla a 100°C durante 13 horas, entonces se lleva hasta 110°C y se mantiene a tales condiciones durante otras 6 horas, durante las cuales el agua formada en la reacción se elimina a través del dispositivo Dean-Stark. Al final, se enfría la mezcla hasta 60°C y se añaden 60 ml de agua desionizada. Se agita vigorosamente durante 10', entonces se deja que las fases se separen. Se añaden a la fase orgánica 30 ml de acetato de etilo y 50 ml de una disolución acuosa de HCl al 5%. Se agita a 50°C durante 30', entonces se deja que las fases orgánicas se separen una vez más y se lava la fase orgánica, llevada hasta 25°C, usando dos porciones de 50 ml de disolución acuosa al 2,5% de bicarbonato de sodio y tres porciones de 30 ml de agua desionizada. Se concentra la fase orgánica a vacío a 40°C hasta dar un residuo. Se añaden al residuo 25 ml de tolueno y 15 ml de acetato de etilo, calentando entonces hasta la disolución del aceite. Mediante enfriamiento, comienza la precipitación de un sólido amarillento, que tras enfriar la mezcla a 0°C y mantener tales condiciones durante 1 hora, se filtra y se lava usando 10 ml de una mezcla de tolueno:acetato de etilo 5:3 a 0°C y se seca a vacío a 50°C durante 4 horas. Se obtienen por tanto 6,6 g de feso-cromenilo (rendimiento del 60%).

EJEMPLO 4Preparación de feso-cromenilo a partir de 4-t-butil-dimetilsililoximetil-fenol

Se introducen 20 g de 4-t-butil-dimetilsililoximetil-fenol, 240 ml de tolueno y 20,7 g de N-metil-piperazina en un matraz de 500 ml. Se calienta la mezcla hasta 100°C y se hacen gotear sobre la misma 13,6 g de trans-cinamaldehído. Se mantiene a 100°C durante 16 horas, entonces se lleva la temperatura hasta 110°C y se mantiene en tales condiciones durante otras 5 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta 40°C y se añaden a la misma 100 ml de agua desionizada, se agita durante 30' y se deja que las fases se separen. Se añaden a la fase orgánica 60 ml de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutamonio bajo THF, llevando entonces la mezcla de reacción hasta 50°C durante dos horas. Entonces se enfría hasta 30°C y se añaden 100 ml de agua desionizada, se agita durante 30' y

- se deja que las fases se separen. Se añaden a la fase orgánica 200 ml de una disolución acuosa de HCl al 5% y se añaden a la fase orgánica 60 ml de acetato de etilo. Se lleva la mezcla hasta 50°C y se mantienen tales condiciones durante hora. Una vez se enfría la mezcla hasta 25°C, se deja que las fases se separen y se lava la fase orgánica en secuencia usando 200 ml de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y dos veces con 200 ml de agua desionizada. Se concentra por tanto la fase orgánica a vacío a 40°C hasta dar un residuo, que se recupera con 20 ml de tolueno y 10 ml de acetato de etilo, reconcentrando una vez más hasta dar un residuo. Se cristaliza el residuo obtenido mediante 30 ml de tolueno y 13 ml de acetato de etilo. Esto permite obtener 14 g de un sólido amarillo constituido por el producto esperado (rendimiento del 66%).

EJEMPLO 5 Preparación de racemato de feso-deacilo.

- 10 Se introducen 108 g de feso-cromenilo, 688 ml de tolueno y 128,2 g de diisopropilamina en un matraz de 2000 ml. Se calienta la mezcla hasta reflujo, observando la solubilización completa de los productos no disueltos a 80°C. Durante el reflujo, el agua que se forma en la reacción se elimina mediante destilación azeotrópica a través de un dispositivo Dean-Stark. Tras determinar la desaparición del producto inicial, se enfría la mezcla hasta 25°C.

- 15 Se introducen 418 ml de metanol y 500 mg de perlas de hidróxido de sodio en otro matraz de 3000 ml. Tras esperar durante 30' a la disolución completa del hidróxido de sodio, se enfría la disolución hasta 0°C y se añaden 19,4 g de borohidruro de sodio, manteniendo la temperatura de la mezcla entre 0 y 5°C. Se añade la mezcla de tolueno preparada previamente a la mezcla obtenida a 0°C, intentando evitar la formación de espuma. Tras añadirla se mantiene entre 0 y 5°C durante 30', entonces se añaden 102 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 5% y se agita durante 20'. Entonces, se añaden 554 ml de agua desionizada y se deja que las fases se separen tras agitar. Se lava la fase orgánica con 277 ml de agua desionizada y se evapora la fase orgánica resultante a vacío hasta dar un residuo. Se añaden al residuo 50 ml de acetonitrilo y se lleva hasta dar un residuo una vez más. Entonces, se añaden al residuo 220 ml de acetonitrilo, llevando la mezcla hasta 60°C, con disolución completa del aceite. Mediante enfriamiento hasta 25°C, precipita un sólido blanco que se filtra, se lava con dos porciones de 20 ml de acetonitrilo y se seca a vacío a 45°C. Se obtienen por tanto 114 g del producto esperado. Rendimiento del 79%.

EJEMPLO 6

Preparación de (R)-2-acetoxi(fenil)acetato de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4(hidroximetil)fenol

Se introducen 6000 ml de alcohol t-amílico y 412 g de racemato de feso-deacilo en un reactor de 10 litros. Se calienta la mezcla hasta 70°C para disolver completamente el sólido.

- 30 Se introducen 225 ml de alcohol t-amílico y 128 g de ácido (R)-acetoxifenilacético en otro reactor de 3000 ml y se agita la mezcla a temperatura ambiental para disolver completamente el sólido.

- 35 Se añade la disolución de ácido (R)-2-acetoxifenilacético en el plazo de dos horas a la disolución de racemato de feso-deacilo mantenida a 70°C. Tras la introducción, se mantiene entre 70 y 75°C durante 1 hora, entonces se enfría hasta 65°C en una hora, se añaden 200 mg de simiente de cristalización constituida por (R)-2-acetoxi(fenil)acetato de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4(hidroximetil)fenol y se mantiene a 60°C durante dos horas. Entonces se enfría adicionalmente hasta 25°C. Se agita durante 12 horas a 25°C, entonces se filtra el sólido obtenido y se lava con porciones de 1000 ml, 500 ml y 500 ml de alcohol t-amílico. Se seca el sólido a vacío a 45°C durante 8 horas, obteniendo 271 g del producto esperado (rendimiento del 42%).

EJEMPLO 7

Preparación de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol [(R)-feso-deacilo]

- 40 Se introducen 260 g de (R)-2-acetoxi(fenil)acetato de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol y 2600 ml de tolueno en un reactor de 10 litros. Se añaden a la mezcla 2600 ml de una disolución de carbonato de potasio al 10%, se lleva hasta 50°C y se agita durante dos horas. Al final, se deja que se separen las dos fases y se lava la fase orgánica con 2000 ml de agua desionizada, todavía a la temperatura de 50°C. Entonces se concentra la fase orgánica hasta dar un residuo, obteniendo un sólido blanco que se recupera con 400 ml de tolueno y se calienta hasta 55°C para obtener una disolución completa. Precipita un sólido blanco mediante enfriamiento hasta 25°C. Se mantiene la suspensión a 25°C durante dos horas, entonces se enfría adicionalmente hasta 2°C y se mantiene en tales condiciones durante una hora. Se filtra el sólido obtenido, se lava con tres porciones de 100 ml de tolueno y se seca a vacío durante 8 horas a 45°C, obteniendo 116 g del compuesto deseado (rendimiento del 70%).

PXRD, DSC, TGA y FT-IR del producto obtenido son idénticos a los indicados para la forma A.

- 50 El producto obtenido contiene más de 1300 ppm de tolueno. Puede recrystalizarse según el método del ejemplo 8, para obtener un producto libre de tolueno.

EJEMPLO 8

Recrystalización de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol en ciclohexano-acetona

5 Se introducen 30 g de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol obtenido según el ejemplo 7 en un matraz de 250 ml junto con 154 ml de ciclohexano y 6,1 ml de acetona. Se calienta la mezcla hasta 60°C, entonces se enfría lentamente hasta 20°C. Se filtra el sólido obtenido y se lava con una mezcla de disolventes constituida por 20 ml de ciclohexano y 1 ml de acetona, entonces se seca a vacío durante 24 horas a 40°C. Se obtienen por tanto 27 g del producto esperado (rendimiento del 90%), que no contiene cantidades detectables de tolueno.

PXRD, DSC, TGA y FT-IR del producto obtenido son idénticos a los indicados para la forma B.

10 Se realizó la caracterización de las formas cristalinas A y B de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol a través de las siguientes técnicas espectroscópicas, en las siguientes condiciones experimentales:

PXRD (difracción de rayos X de polvo)

Condiciones experimentales

	Tipo de instrumento:	X'Pert PRO PANalytical
	Tipo de medición	Un barrido
15	Longitud de onda de medición	Cu K α 1
	Material que forma el ánodo:	Cu
	Tensión del tubo de rayos X:	40
	Corriente del tubo de rayos X (mA):	40
	Tipo de movimiento de la muestra:	Rotación
20	Tiempo de rotación de la(s) muestra(s):	1,0
	Grosor del filtro (mm):	0,020
	Material del filtro:	Ni
	Nombre del detector:	X'Celerator
	Tipo de detector:	Detector de RTMS
25	Eje de barrido:	Gonio
	Intervalo de barrido (°):	3,0000 - 39,9987
	Amplitud del intervalo de medición (°):	0,0167
	N.º de puntos:	2214
	Modo de barrido:	Continuo
30	Tiempo de recuento (s):	12,700
	Software de aplicación:	X'Pert Data Collector vs. 2.2d
	Software de control del instrumento:	XPRT-PRO vs. 1.9B
	Temperatura	Temperatura ambiental

FT-IR (ATR)

35 *Condiciones experimentales*

Tipo de instrumento: Nicolet FT-IR 6700 ThermoFischer

Intervalo espectral (convencional): 7800 - 350 cm⁻¹

Intervalo espectral (opción, óptica de Csl): 6400 - 200 cm⁻¹

Intervalo espectral (opción, óptica de intervalo extendido): 11000 - 375 cm⁻¹

40 Intervalo espectral (opción, óptica de intervalo múltiple): 27000 - 15 cm⁻¹

Resolución óptica: $0,09 \text{ cm}^{-1}$

Ruido de fondo de pico a pico (barrido de 1 minuto): $< 8,68 \times 10^{-6} \text{ AU}^*$

Ruido de fondo de RMS (barrido de 1 minuto): $< 1,95 \times 10^{-6} \text{ AU}^*$

Linealidad en el eje de ordenadas: $0,07\%T$

5 Precisión de la longitud de onda: $0,01 \text{ cm}^{-1}$

Velocidad de barrido lineal mínima: $0,158 \text{ cm/s}$

Velocidad de barrido lineal máxima: $6,33 \text{ cm/s}$

Número de velocidad de barrido: 15

Barrido rápido (espectros/segundo a 16 cm^{-1} , 32 cm^{-1}): 65, 95

10 Número de barridos de la muestra: 32

Número de barridos del fondo: 32

Resolución: 4.000 cm^{-1}

Ganancia de la muestra: 8,0

Velocidad óptica: 0,6329

15 Abertura: 100,00

Detector: DTGS KBr

Divisor del haz: KBr

Fuente: IR

DSC

20 *Condiciones experimentales*

Tipo de instrumento: DSC-7 de Perkin Elmer

Precisión calorimétrica mejor que $\pm 0,1\%$

Precisión de la temperatura $\pm 0,1\%$

Exactitud de la temperatura $\pm 0,1\%$

25 Velocidad de calentamiento $10^\circ\text{C}/\text{min}$

Aumento del calentamiento de 30°C a 250°C

Preparación de la muestra muestra de 1 mg en una cápsula de $50 \mu\text{l}$ con orificios

Controlador térmico TAC 7/ ΔX

TGA

30 *Condiciones experimentales*

Tipo de instrumento: STA 409 PC Luxx® Netzsch

Velocidad de calentamiento y enfriamiento: $0,01 \text{ K}/\text{min}$; $50 \text{ K}/\text{min}$

Resolución de TG: hasta el $0,00002\%$

Resolución de DSC: $< 1 \mu\text{W}$ (sensor de K)

35 Sensibilidad de DSC $8 \mu\text{V}/\text{mW}$ (sensor de K)

Atmósfera: Inerte (Nitrógeno)

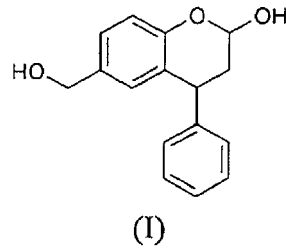
ES 2 522 549 T3

Control del flujo de gas:	2 gases de purga y 1 gas de protección
Gas de purga:	Nitrógeno
Velocidad del gas de purga:	60 ml/min
Gas de protección:	Nitrógeno
5 Velocidad del gas de protección:	20 ml/min
Crisol:	vasija de DSC/TG A1
Velocidad de calentamiento:	10°C/min
Aumento del calentamiento de DSC:	de 30°C a 280°C
Aumento del calentamiento de TGA	de 40°C a 500°C.

10

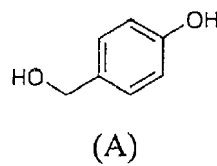
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il-metanol de fórmula (I),

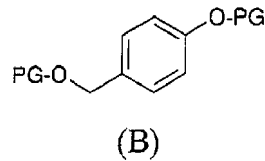


que comprende:

- 5 a. la sililación del 4-hidroximetilfenol de fórmula (A)

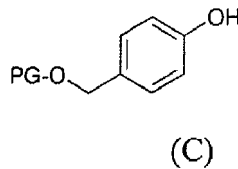


con un agente de sililación para obtener el compuesto bis-sililado de fórmula (B)

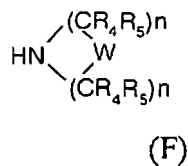


en la que PG es un grupo protector sililado;

- 10 b. la desprotección selectiva del hidroxilo fenólico del compuesto bis-sililado de fórmula (B) para obtener el compuesto monosililado de fórmula (C)



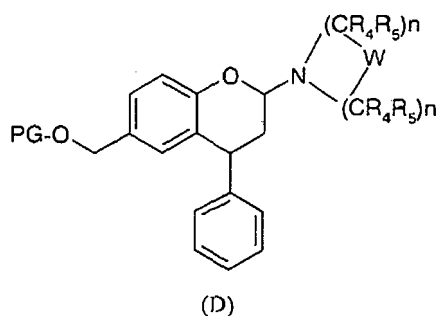
c. la reacción del compuesto de fórmula (C) con trans-cinamaldehído y una amina secundaria cíclica de fórmula (F)



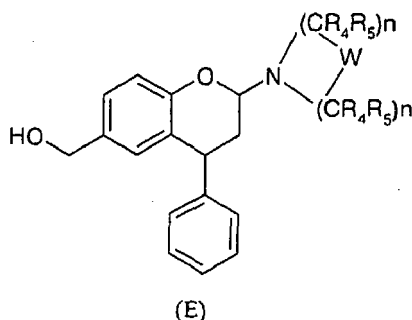
- 15 en la que

- R₄ y R₅ iguales o diferentes entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o arilo y n varía entre 1 y 4;
- W es (CH₂)_m variando m entre 0 y 1, NR₆ (siendo R₆ = alquilo C₁-C₆ o arilo), O o S;

para obtener el compuesto de fórmula (D)

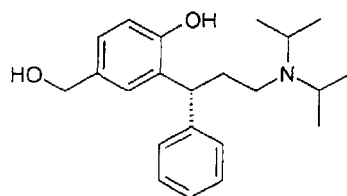


d. la desprotección del compuesto de fórmula (D), para obtener el compuesto de fórmula (E)



e. la hidrólisis del compuesto de fórmula (E).

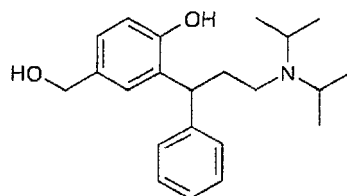
- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho agente de sililación se selecciona de entre $R_1R_2R_3SiX$ en el que R_1 , R_2 , R_3 son residuos de arilo o alquilo lineales o ramificados C_1 - C_6 posiblemente sustituidos, X es un halógeno o un grupo sulfonato; $CY_3CO(Me_3Si)=NH(Me_3Si)$, en el que Y es hidrógeno o halógeno; o $(Me_3SiNH)_2C=O$; preferiblemente dicho agente de sililación es cloruro de trimetilsililo o cloruro de t-butil-dimetilsililo.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho agente de sililación se usa en presencia de una base, preferiblemente una base orgánica, incluso más preferiblemente una amina tal como por ejemplo trietilamina, diisopropilamina, imidazol o dimetilaminopiridina.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha desprotección selectiva del hidroxilo fenólico del compuesto de fórmula (B) se realiza en presencia de una sal de metales alcalinos, preferiblemente acetato de litio o carbonato de cesio.
- 20 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha amina secundaria cíclica se selecciona de entre morfolina, N-metil-piperazina, N-bencil-piperazina, pirrolidina, piperazina, preferiblemente morfolina.
- 25 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha desprotección del compuesto de fórmula (D) se realiza en presencia de ión fluoruro, preferiblemente en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha hidrólisis se produce mezclando la mezcla de reacción con una disolución acuosa que tiene un pH por debajo de 1.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se usan de 5 a 100 volúmenes de disolución acuosa por volumen de mezcla de reacción, preferiblemente 10 volúmenes aproximadamente.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula (B), (D) y/o (E) no se aíslan.
10. Procedimiento para la preparación de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol de fórmula (III),



(III)

que comprende:

- a. obtener 2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il-metanol de fórmula (I) según el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9;
- 5 b. la aminación reductora del 2-hidroxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il-metanol de fórmula (I) así obtenido, en presencia de diisopropilamina y un hidruro de metal, para obtener el racemato de 2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol de fórmula (II),



(II)

- c. la resolución del compuesto de fórmula (II).
- 10 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque dicho hidruro de metal es borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio, cianoborohidruro de sodio, preferiblemente es borohidruro de sodio.
12. Procedimiento para la preparación de fesoterodina o fumarato de fesoterodina, que comprende un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

FIGURA 1
PXRD de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol en forma cristalina A

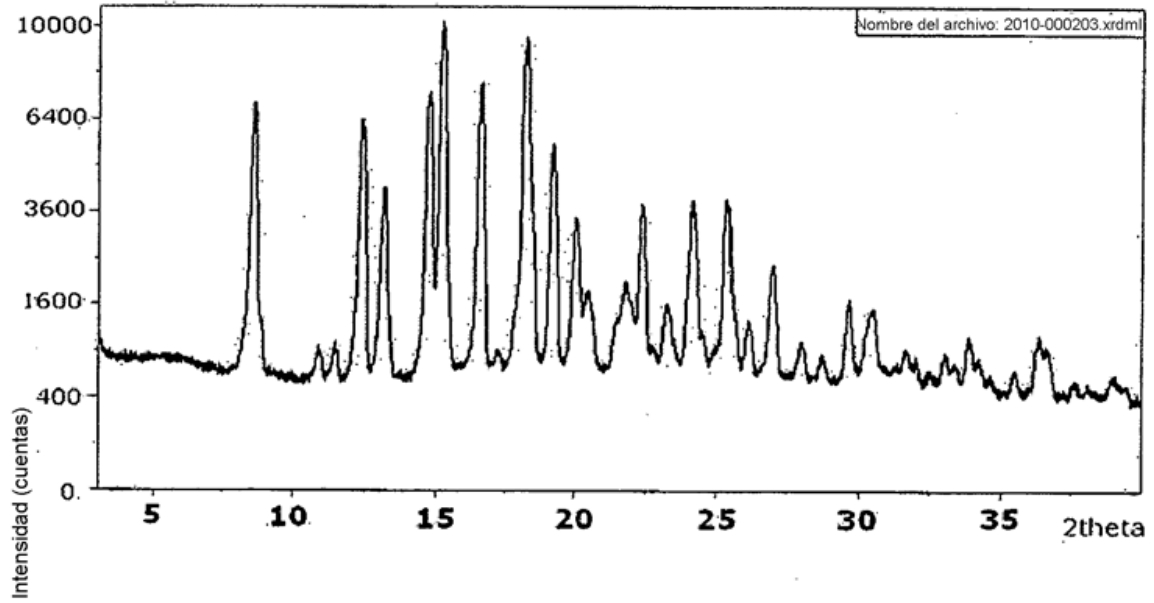
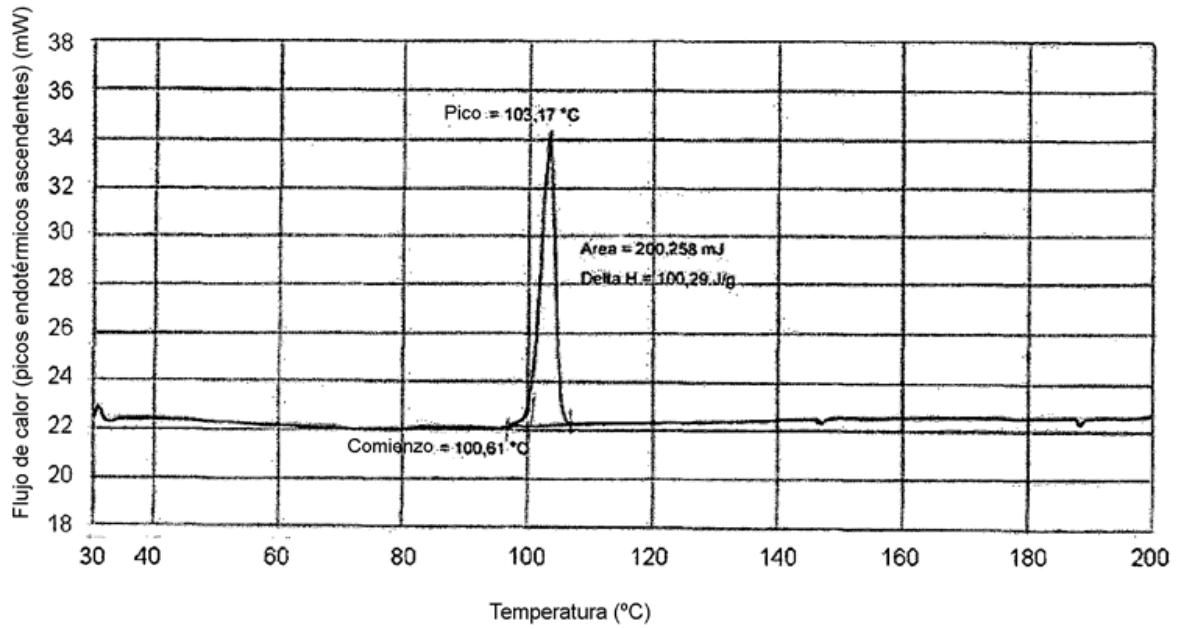


FIGURA 2
DSC de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol en forma cristalina A



Flujo de calor (picos endotérmicos ascendentes) (mW)
1) Calor desde 30,00°C hasta 200,00°C a 10,00°C/min

FIGURA 3
TGA de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol en forma cristalina A

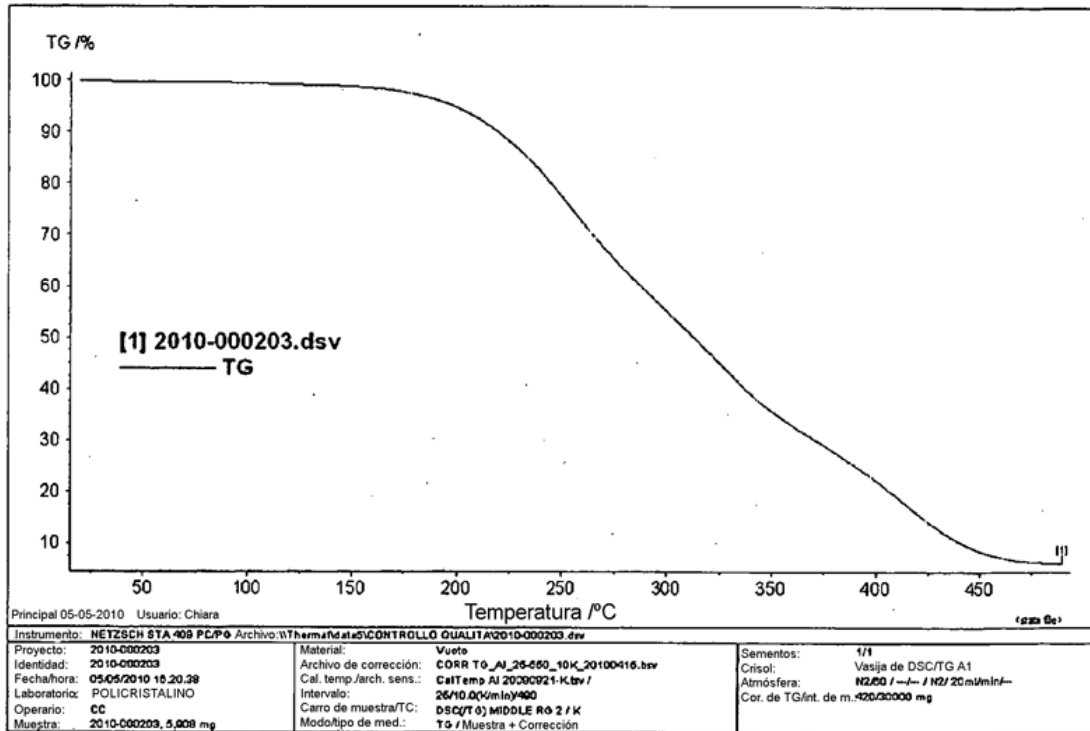


FIGURA 4
 FT-IR (ATR) de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol en forma cristalina A

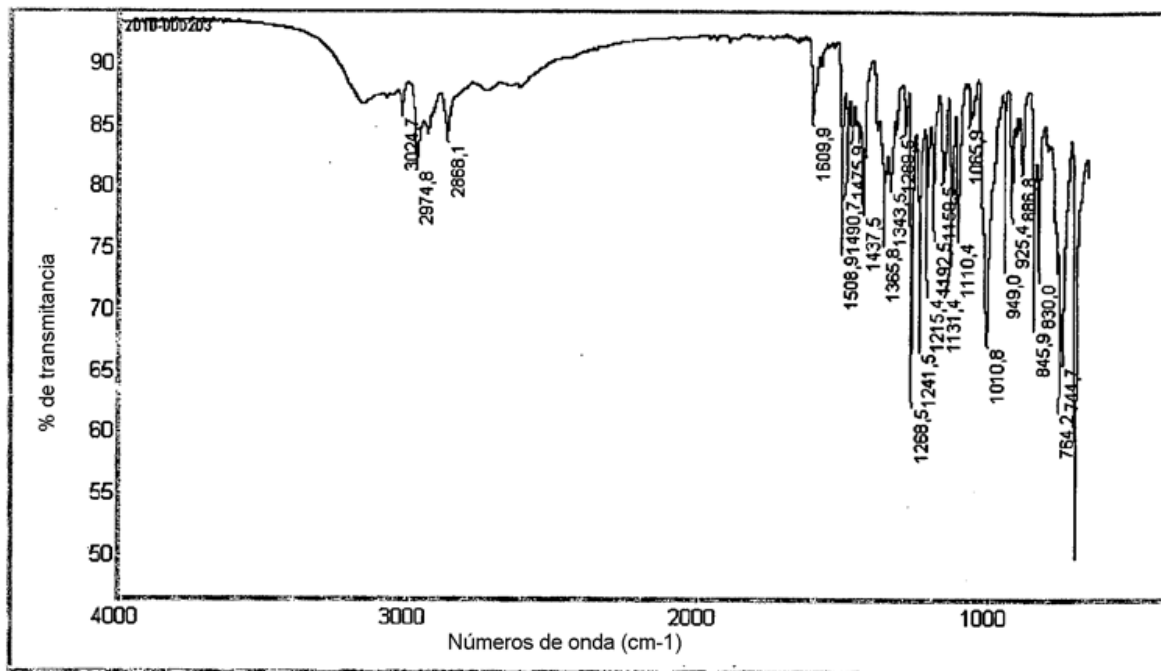


FIGURA 5
PXRD de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol en forma cristalina B

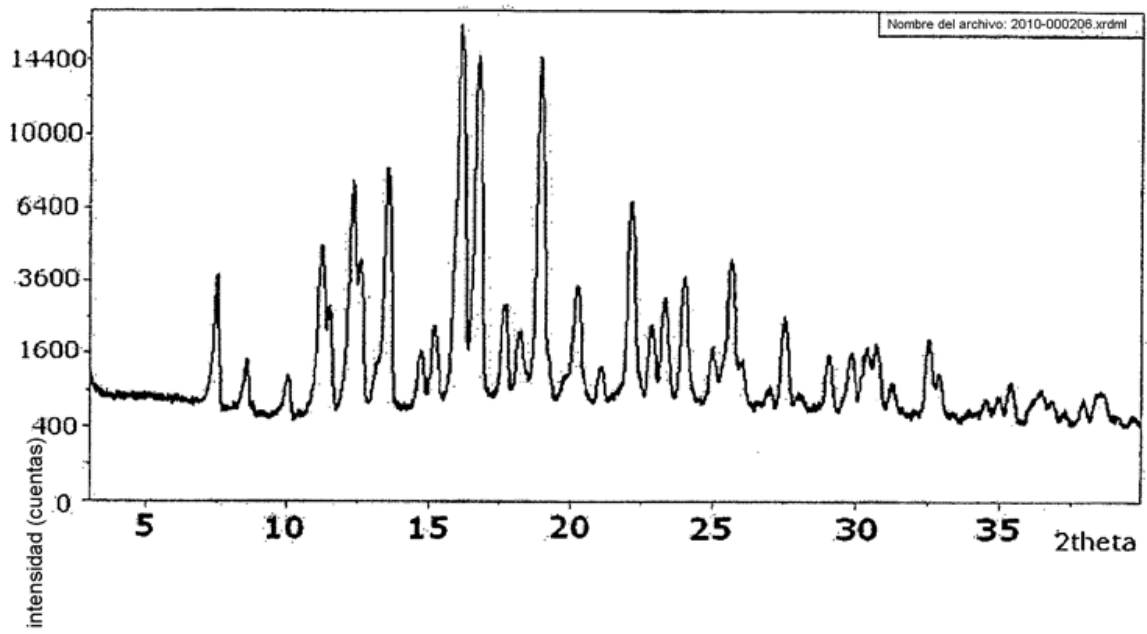


FIGURA 6
 DSC de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol en forma
 cristalina B

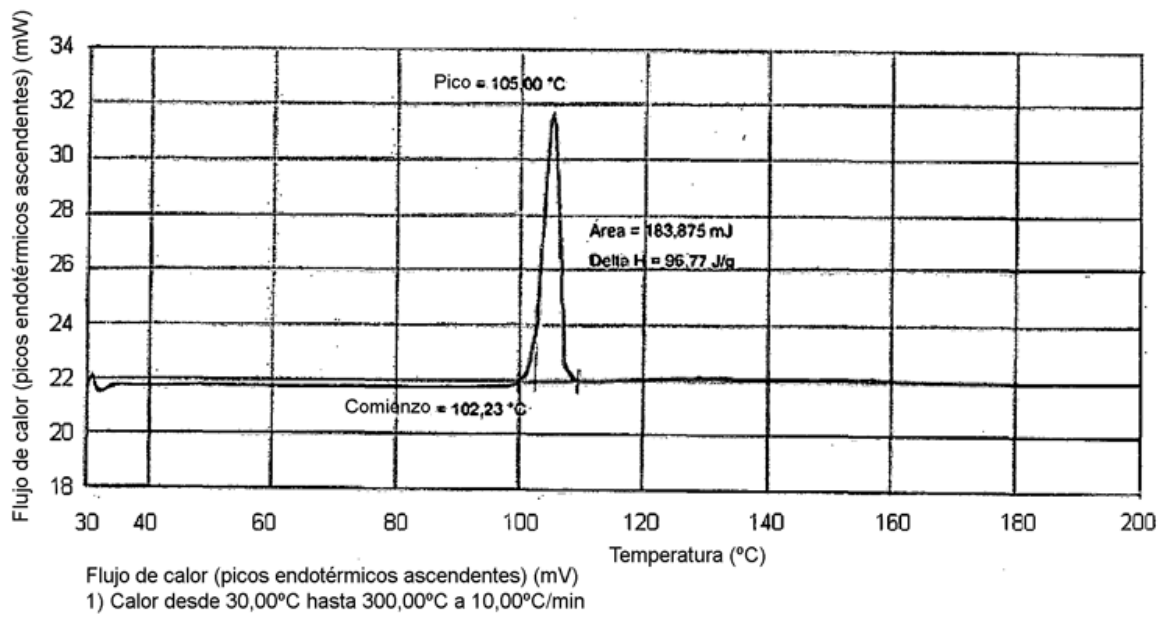


FIGURA 7
TGA de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol en forma cristalina B

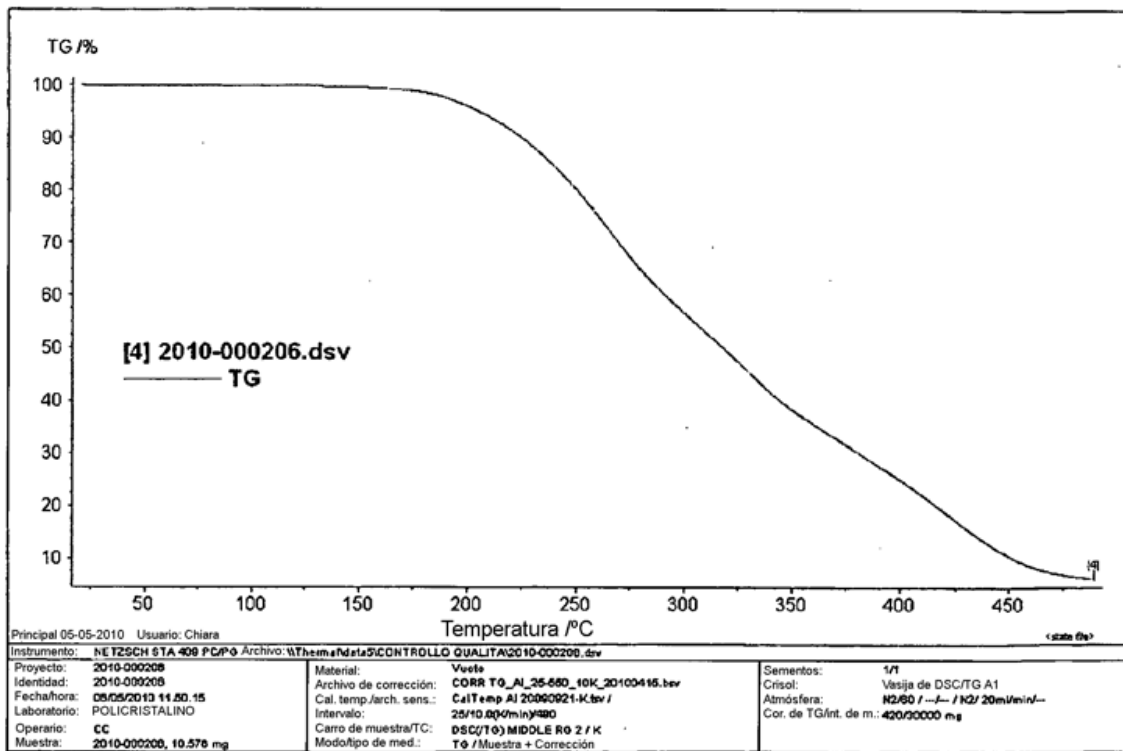


FIGURA 8
 FT-IR (ATR) de (R)-2-[3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol en forma cristalina B

